

Requested Patent: EP0895779A1

Title: USE OF MONESTERS OF ARBUTIN AS SKIN DEPIGMENTATION AGENT

Abstracted Patent: EP0895779

Publication Date: 1999-02-10

Inventor(s): PHILIPPE MICHEL (FR)

Applicant(s): OREAL (FR)

Application Number: EP19980401544 19980623

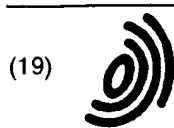
Priority Number(s): FR19970008674 19970708

IPC Classification: A61K7/48 ; A61K7/135

Equivalents: CN1208608, FR2765801, JP11071225

**ABSTRACT:**

The use of an arbutine monoester (I) in cosmetic and dermatological compositions for depigmentation and to inhibit tyrosinase and melanin synthesis is new. R = 5 - 21C alkyl or alkenyl, 9 - 21C alkapolyenyl, or it represents a mixture of such alkyl, alkenyl and alkapolyenyl groups.



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) **EP 0 895 779 A1**

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(43) Date de publication:  
**10.02.1999 Bulletin 1999/06**

(51) Int Cl.<sup>6</sup>: **A61K 7/48, A61K 7/135**

(21) Numéro de dépôt: **98401544.6**

(22) Date de dépôt: **23.06.1998**

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU  
MC NL PT SE**  
Etats d'extension désignés:  
**AL LT LV MK RO SI**

(30) Priorité: **08.07.1997 FR 9708674**

(71) Demandeur: **L'OREAL  
92583 Clichy Cédex (FR)**

(72) Inventeur: **Philippe, Michel  
91320 Wissous (FR)**

(74) Mandataire: **Tezier Herman, Béatrice  
L'OREAL,  
Département Propriété Industrielle,  
90, rue du Gal Roguet  
92583 Clichy Cédex (FR)**

(54) **Utilisation de monoesters d'arbutine comme agent dépigmentant**

(57) L'invention se rapporte à l'utilisation de monoesters d'arbutine dans une composition à application topique, comme agent dépigmentant et/ou blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux.

Elle se rapporte également à un procédé de dépig-

mentation et/ou de blanchiment de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux, consistant à appliquer sur la peau, les poils et/ou les cheveux, une composition contenant au moins un monoester d'arbutine dans un milieu physiologiquement acceptable.

**EP 0 895 779 A1**

## Description

[0001] La présente invention se rapporte à l'utilisation de monoesters d'arbutine comme agent dépigmentant ou blanchissant dans une composition à application topique, notamment cosmétique et/ou dermatologique, ainsi qu'à l'utilisation de ces esters d'arbutine dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine. La présente invention se rapporte aussi à un procédé de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau, des poils et/ou des cheveux, à l'aide de tels monoesters d'arbutine.

[0002] La couleur de la peau est fonction de différents facteurs et notamment des saisons de l'année, de la race et du sexe, et elle est principalement déterminée par la concentration de mélanine produite par les mélanocytes. En outre, à différentes périodes de leur vie, certaines personnes voient apparaître sur la peau et plus spécialement sur les mains, des taches plus foncées et/ou plus colorées, conférant à la peau une hétérogénéité. Ces taches sont dues aussi à une concentration importante de mélanine dans les kératinocytes situés à la surface de la peau.

[0003] De la même manière, la couleur des poils et des cheveux est due à la mélanine. Lorsque les poils ou les cheveux sont foncés, certaines personnes désirent voir ceux-ci plus clairs. Ceci est particulièrement intéressant pour les poils qui sont moins visibles lorsqu'ils sont clairs que lorsqu'ils sont foncés.

[0004] Depuis plusieurs années, on cherche à diminuer et/ou ralentir la production de mélanine en vue de dépigmenter ou blanchir la peau en agissant sur un ou plusieurs des points de la synthèse biochimique intracellulaire de la mélanine.

[0005] Le mécanisme de formation de la pigmentation de la peau, des poils et des cheveux, c'est-à-dire de la formation de la mélanine est particulièrement complexe et fait intervenir schématiquement les principales étapes suivantes :

Tyrosine → Dopa → Dopakinone → Dopachrome → Mélanine

[0006] La tyrosinase (monophénol dihydroxyl phénylalanine : oxygen oxydo-reductase EC 1,14,18,1) est l'enzyme essentielle intervenant dans cette suite de réactions. Elle catalyse notamment la réaction de transformation de la tyrosine en Dopa (dihydroxyphénylalanine) et la réaction de transformation de la Dopa en dopaquinone. Cette tyrosinase n'agit que lorsqu'elle est à l'état de maturation sous l'action de certains facteurs biologiques.

[0007] Une substance est reconnue comme dépigmentante si elle agit directement sur la viabilité des mélanocytes épidermiques où se déroule la mélanogénèse et/ou si elle interfère avec une des étapes de la biosynthèse de la mélanine soit en inhibant une des enzymes impliquées dans la mélanogénèse soit en s'intercalant comme analogue structural d'un des composés chimiques de la chaîne de synthèse de la mélanine, chaîne qui peut ainsi être bloquée et assurer la dépigmentation.

[0008] Les substances les plus utilisées en tant que dépigmentants sont plus particulièrement l'hydroquinone et ses dérivés, en particulier ses éthers tels que le monométhyléther et le monoéthyléther d'hydroquinone. Ces composés, bien qu'ils présentent une efficacité certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires du fait de leur toxicité, ce qui peut rendre leur emploi délicat, voire dangereux. Cette toxicité provient de ce qu'ils interviennent sur des mécanismes fondamentaux de la mélanogénèse en tuant des cellules qui risquent alors de perturber leur environnement biologique et qui par conséquent obligent la peau à les évacuer en produisant des toxines.

[0009] Ainsi, l'hydroquinone est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel a été envisagé par de nombreux auteurs.

[0010] Pour pallier aux inconvénients mentionnés ci-dessus, il a été envisagé par exemple d'utiliser des dérivés des composés actifs. Ainsi, le document US-A-4,526,779 décrit l'utilisation d'esters d'acide gras et d'hydroquinone comme agents dépigmentants. Malheureusement, ces dérivés sont moins actifs que l'hydroquinone.

[0011] On a ainsi cherché des substances qui n'interviennent pas dans le mécanisme de la mélanogénèse, mais qui agissent en amont sur la tyrosinase en empêchant son activation et sont, de ce fait, beaucoup moins toxiques. On utilise couramment comme inhibiteur de l'activation de la tyrosinase, l'acide kojique qui complexe le cuivre présent dans le site actif de cette enzyme. Malheureusement, ce composé peut provoquer des réactions d'allergie ("Contact allergy to kojic acid in skin care products", Nakagawa M. et al., in Contact Dermatitis, Jan. 95, Vol 42 (1), pp.9-13). En outre, ce composé est instable en solution, ce qui complique quelque peu la fabrication de la composition le contenant.

[0012] L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant une bonne efficacité est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité et prolifération mélanocytaire bénigne, telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigo actiniques, les hyperpigmentations ou dépigmentations accidentelles, éventuellement dues à la photosensibilisation ou à la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi que certaines

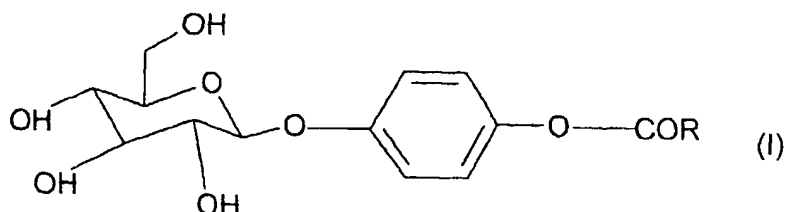
leucodermies, telles que le vitiligo. Pour ces dernières où les cicatrisations peuvent aboutir à une cicatrice donnant à la peau un aspect plus blanc et les leucodermies, à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

[0013] Aussi, il subsiste le besoin d'un nouvel agent blanchissant de la peau humaine, des poils et/ou des cheveux à action aussi efficace que ceux connus, mais n'ayant pas leurs inconvénients, c'est-à-dire qui soit non irritant, non toxique et/ou non allergisant pour la peau et qui soit stable dans une composition.

[0014] La demanderesse a trouvé de manière inattendue que certains esters d'arbutine présentent la propriété d'inhiber la synthèse de la mélanine et étaient susceptibles d'agir ainsi sur la pigmentation et les taches de la peau sans toxicité. Ceci est d'autant plus surprenant que la fonction hydroxyle aromatique libre de l'arbutine, importante dans la reconnaissance enzymatique, est, dans ces composés, masquée par un résidu ester, et que l'activité dépigmentante est néanmoins conservée, alors que ce même hydroxyle aromatique bloqué par un résidu sucré tel que le glucose ne permet plus à la molécule de garder son activité dépigmentante. Ainsi, par exemple, le di-O- $\beta$ -glucopyranose-1,4-hydroquinone ne présente aucune activité dépigmentante.

[0015] Certes, le document EP-A-597776 décrit les composés utilisés selon l'invention et leurs applications dans les domaines cosmétique, pharmaceutique, bucco-dentaire ou alimentaire. Toutefois, il ne décrit pas leur activité dépigmentante.

[0016] L'invention a donc pour objet l'utilisation d'au moins un monoester d'arbutine de formule (I) :



dans laquelle :

R représente un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, comportant de 5 à 21 atomes de carbone, un radical alcényle comportant de 5 à 21 atomes de carbone ou un radical alcapolyényle comportant de 9 à 21 atomes de carbone, dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique pour dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

[0017] La présente invention a aussi pour objet l'utilisation de ces esters d'arbutine dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.

[0018] Enfin, l'invention a pour objet un procédé cosmétique et/ou dermatologique de dépigmentation et/ou blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux consistant à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux, un ester de formule (I) dans un milieu physiologiquement acceptable.

[0019] Selon la présente invention, le radical alkyle linéaire ou ramifié comporte de préférence de 6 à 18 atomes de carbone. De préférence, le radical RCO où R est un radical alkyle, représente un radical choisi parmi les radicaux hexanoyle, décanoyle, dodécanoyle et hexadécanoyle.

[0020] On entend par radical alcényle (ou alcoylène), un radical insaturé présentant une insaturation éthylénique. Le radical alcényle comporte de préférence de 6 à 18 atomes de carbone. De préférence, le radical RCO où R est un radical alcényle représente le radical oléoyl.

[0021] On entend par radical alcapolyényle un radical insaturé présentant plusieurs insaturations éthyléniques, notamment présentant deux ou trois insaturations éthyléniques. Le radical alcapolyényle est en particulier un radical alcadiényle ou alcatriényle et comporte de préférence de 12 à 20 atomes de carbone. Le radical RCO où R est un radical alcapolyényle est plus particulièrement le radical linoléoyl.

[0022] Parmi les monoesters d'arbutine correspondant à la formule générale (I), on peut notamment citer le 4-hexanoyl-oxy-phényl- $\beta$ -D-glucose, le 4-décanoyl-oxy-phényl- $\beta$ -D-glucose, le 4-dodécanoyl-oxy-phényl- $\beta$ -D-glucose, le 4-hexadécanoyl-oxyphényl- $\beta$ -D-glucose, le 4-oléoyl-oxy-phényl- $\beta$ -D-glucose et le 4-linoléoyl-oxyphényl- $\beta$ -D-glucose. On peut aussi utiliser un mélange de ces composés.

[0023] Dans les compositions dépigmentantes selon l'invention, les moesters de formule (I) doivent être en une quantité efficace pour assurer le résultat escompté. Cette quantité peut aller par exemple de 0,001 à 10 % et de préférence de 0,005 à 5 % du poids total de la composition.

[0024] La composition contenant les composés selon l'invention comporte un milieu physiologiquement acceptable approprié pour une application topique, c'est-à-dire compatible avec la peau, le cuir chevelu et les cheveux, et constitue une composition à application topique, cosmétique et/ou dermatologique, blanchissante et/ou dépigmentante.

[0025] La composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'un produit à deux phases, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou mieux des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

[0026] Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick.

[0027] La composition selon l'invention peut comprendre tous les ingrédients classiquement utilisés dans le domaine cosmétique ou dermatologique, dans des concentrations habituelles. Ces ingrédients sont en particulier choisis parmi les corps gras, les conservateurs, les gélifiants, les parfums, les émulsionnants, l'eau, les antioxydants, les charges, les actifs (hydrophiles ou lipophiles), les filtres et leurs mélanges.

[0028] Comme corps gras utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale, les huiles d'origine animale, les huiles de synthèse (myristate d'isopropyle, ethyl-2 hexanoate de cétylstéaryle), les huiles de silicone et les huiles fluorées. On peut aussi utiliser des alcools gras (alcool hexyl-2 décyl-1, alcool cétylique), des acides gras (acide stéarique), des cires, et leurs mélanges.

[0029] Comme émulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que les stéarates de polyéthylèneglycol, et les esters d'acide gras et de glycéryle tels que le stéarate de glycéryle, et leurs mélanges. On peut citer par exemple le mélange de stéarate de PEG-100 et de stéarate de glycéryle, vendu sous le nom d'Arlacel 165 par la société ICI.

[0030] Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

[0031] Comme actifs, on peut utiliser notamment les hydratants tels que les polyols (glycérine, propylène glycol), les vitamines, les agents kératolytiques et/ou desquamants (acide salicylique et ses dérivés, alpha-hydroxyacides, acide ascorbique et ses dérivés), les agents anti-inflammatoires, les agents apaisants et leurs mélanges. En cas d'incompatibilité, ces actifs peuvent être incorporés dans des sphérules, notamment des vésicules ioniques ou non-ioniques et/ou des nanoparticules (nanocapsules et/ou nanosphères), de manière à les isoler les uns des autres dans la composition.

[0032] Un test a mis en évidence l'activité de composés utilisés selon l'invention comme dépigmentant, comparativement à l'activité de l'acide kojique.

[0033] Le test est réalisé sur coculture de kératinocytes et de mélanocytes selon le protocole décrit dans la demande de brevet FR-A-2734825 déposée par la demanderesse et dans l'article de R. Schmidt, P. Krim et M. Requin, Analyses Biochimiques 235(2), 113-18, (1996).

[0034] Pour chaque composé testé, il est déterminé la valeur de IC<sub>50</sub>, c'est-à-dire la concentration micromolaire (μM) pour laquelle est observée 50 % d'inhibition de la mélanogénèse.

Composé testés	IC <sub>50</sub>
4-dodécanoyl-oxy-phényl-β-D-glucose	10 μM
4-oléoyl-oxy-phényl-β-D-glucose	50 μM
4-hexadécanoyl-oxy-phényl-β-D-glucose	200 μM
Acide kojique	500 μM

[0035] L'arbutine présente dans ce test une IC<sub>50</sub> équivalente à celle de l'acide kojique.

[0036] Ce tableau montre que les composés de formule (I) utilisés selon l'invention ont une plus grande efficacité que l'acide kojique. En outre, ils ont l'avantage de ne pas présenter de cytotoxicité à l'égard des kératinocytes et les mélanocytes, défaut majeur des dépigmentants existants.

[0037] Par ailleurs, ce test a montré que le di-O-β-glucopyranose-1,4-hydroquinone ne présente aucune activité dépigmentante.

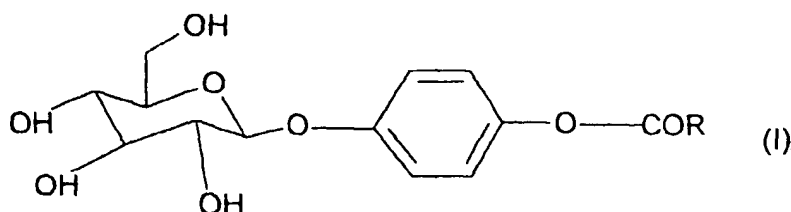
[0038] L'invention va maintenant être illustrée à l'aide de l'exemple qui suit. Les concentrations sont données en pourcentage en poids.

**Exemple 1: Emulsion huile-dans-eau****[0039]**

- 5    - 4-hexadécanoyl-oxy-phényl- $\beta$ -D-glucose      0,05 %
- Ethyl-2 hexanoate de cétylstearyl/myristate d'isopropyle (90/10)      2 %
- huile de vaseline      7,5 %
- conservateur      0,2 %
- polymère carboxyvinyle      0,35 %
- 10   - triéthanolamine      1,05 %
- glycérine      3 %
- propylène glycol      8 %
- alcool hexyl-2 décylque-1      1 %
- alcool cétylique      0,1 %
- 15   - acide stéarique      1,4 %
- Arlacel 165      2 %
- eau      qsp 100 %

**[0040]** La crème obtenue utilisée en application quotidienne, permet d'obtenir un blanchiment de la peau.**Revendications**

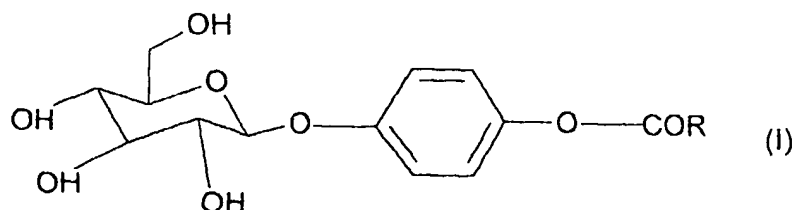
1. Utilisation d'au moins un monoester d'arbutine de formule (I) :



dans laquelle :

R représente un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, comportant de 5 à 21 atomes de carbone, un radical alcényle comportant de 5 à 21 atomes de carbone ou un radical alcapolyényle comportant de 9 à 21 atomes de carbone, dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique pour dépigmenter et/ou blanchir la peau humaine et/ou enlever les taches pigmentaires de la peau et/ou dépigmenter les poils et/ou les cheveux.

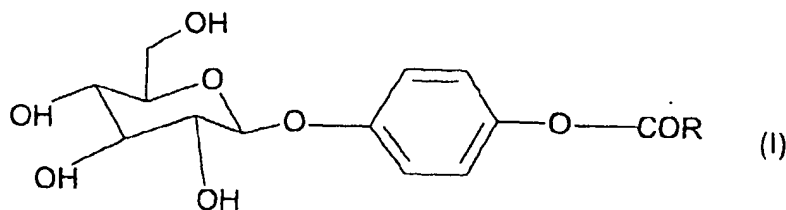
2. Utilisation d'au moins un dérivé de formule (I) :



dans laquelle :

R représente un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, comportant de 5 à 21 atomes de carbone, un radical alcényle comportant de 5 à 21 atomes de carbone ou un radical alcapolyényle comportant de 9 à 21 atomes de carbone, dans et/ou pour la fabrication d'une composition cosmétique et/ou dermatologique, comme inhibiteur de la tyrosinase et/ou de la synthèse de la mélanine.

3. Utilisation selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que R représente un radical alkyle ou alcényle comportant de 6 à 18 atomes de carbone.
4. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que RCO représente un radical choisi parmi les radicaux hexanoyle, décanoyle, dodécanoyle, hexadécanoyle, oléoyle et linoléoyle.
5. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le monoester de formule (I) est choisi parmi le 4-hexanoyloxy-phényl-β-D-glucose, le 4-décanoyloxy-phényl-β-D-glucose, le 4-dodécanoyloxy-phényl-β-D-glucose, le 4-hexadécanoyloxy-phényl-β-D-glucose, le 4-oléoyloxy-phényl-β-D-glucose, le 4-linoléoyloxy-phényl-β-D-glucose et leurs mélanges.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le monoester de formule (I) est présent en une quantité allant de 0,001 à 10 % du poids total de la composition.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la composition comprend, en outre, au moins un ingrédient choisi parmi les corps gras, les conservateurs, les gélifiants, les parfums, les émulsionnants, l'eau, les antioxydants, les charges, les filtres, les actifs et leurs mélanges.
8. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que l'actif est choisi parmi les hydratants, les vitamines, les agents kératolytiques et/ou desquamants, les agents anti-inflammatoires, les agents apaisants et leurs mélanges.
9. Procédé cosmétique de dépigmentation et/ou blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux, caractérisé en ce qu'il consiste à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux, au moins un dérivé de formule (I) :



dans laquelle :

R représente un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, comportant de 5 à 21 atomes de carbone, un radical alcényle comportant de 5 à 21 atomes de carbone ou un radical alcapolyényle comportant de 9 à 21 atomes de carbone, dans un milieu physiologiquement acceptable.

10. Procédé selon la revendication précédente, caractérisé en ce que le dit dérivé est présent en une quantité allant de 0,001 à 10 % du poids total de la composition.
11. Procédé selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que le dérivé de formule (I) est choisi parmi le 4-hexanoyloxy-phényl-β-D-glucose, le 4-décanoyloxy-phényl-β-D-glucose, le 4-dodécanoyloxy-phényl-β-D-glucose, le 4-hexadécanoyloxy-phényl-β-D-glucose, le 4-oléoyloxy-phényl-β-D-glucose, le 4-linoléoyloxy-phényl-β-D-glucose et leurs mélanges.



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 98 40 1544

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
X,D	EP 0 597 776 A (L'OREAL) 18 mai 1994 * page 3, ligne 41 - ligne 42: revendications 1,8,9; exemples 1-3 * * page 4, ligne 5 - ligne 8 * ---	1-11	A61K7/48 A61K7/135
A,D	US 4 526 779 A (HASHIMOTO) 2 juillet 1985 * le document en entier * ---	1-11	
A	FR 2 577 805 A (SHISEIDO COMPANY) 29 août 1986 * le document en entier * -----	1-11	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
			A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche <b>LA HAYE</b>		Date d'achèvement de la recherche <b>9 novembre 1998</b>	Examineur <b>Fischer, J.P.</b>
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ..... & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1503 03/82 (P4/C22)